

**SUPPRESSANT FOR RESISTANCE TO ANTICANCER AGENT**

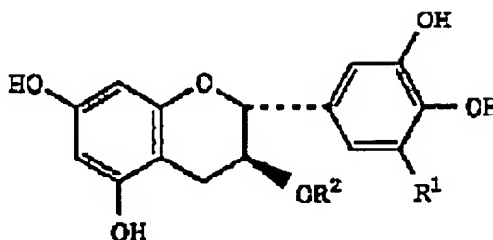
**Patent number:** JP7330599  
**Publication date:** 1995-12-19  
**Inventor:** SHIRAGAMI TOSHIMI; SHOBU YOICHI; MORINO MASAYOSHI; YOSHIKUMI CHIKAO  
**Applicant:** KUREHA CHEMICAL IND CO LTD  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/35; A61K31/35; A61K35/78; C07D311/62  
- **european:**  
**Application number:** JP19940151599 19940608  
**Priority number(s):** JP19940151599 19940608

**Report a data error here**

**Abstract of JP7330599**

**PURPOSE:** To obtain the readily available new medicine, containing a specific polyphenol compound, capable of strongly suppressing the manifestation of resistance to anticancer agents in tumorous cells and suppliable in a large amount at a low cost and having high safety without any toxicity.

**CONSTITUTION:** This medicine contains preferably 0.1-80wt.% 10-50C polyphenol compound having 5-20 number of hydroxyl groups {preferably green tea polyphenols such as (+)-catechin of the formula [R<1> and R<2> are each H] and (+)-gallocatechin of the formula (R" is hydroxyl and R" is H)}. Furthermore, the compound of the formula is preferably extracted from green tea. The medicine is usually administered in a daily dose of 1mg to 10g expressed in terms of the amount of the green tea polyphenol for an adult in 1 to 4 divided portions.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-330599

(43) 公開日 平成7年(1995)12月19日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/35	ADU			
	AGZ			
// A 6 1 K 35/78		C 8217-4C		
C 0 7 D 311/62				

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平6-151599

(22) 出願日 平成6年(1994)6月8日

(71) 出願人 000001100

呉羽化学工業株式会社

東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

(72) 発明者 白神 俊美

東京都小平市大沼町1-180-1-306

(72) 発明者 清輔 洋一

東京都新宿区百人町3-26-1-303

(72) 発明者 森野 眞嘉

東京都練馬区光が丘3-7-2-207

(72) 発明者 吉汲 親雄

東京都国立市東2-19-46

(74) 代理人 弁理士 森田 憲一

(54) 【発明の名称】 抗癌剤耐性抑制剤

(57) 【要約】

【目的】 抗癌剤耐性抑制剤を提供する。

【構成】 炭素数が10～50で、水酸基の数が5～20のポリフェノール化合物、あるいは、茶の水又は有機溶媒抽出物を含む。

【効果】 本発明の有効成分は、腫瘍細胞に発現する抗癌剤耐性を強力に抑制する。また、古来より飲用されてきた茶の成分であり、入手が容易で安全性も高い。

#### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 炭素数が10～50で、水酸基の数が5～20のポリフェノール化合物を含むことを特徴とする抗癌剤耐性抑制剤。

【請求項2】 エピガロカテキンガレート、エピカテキンガレート、エピガロカテキン、エピカテキン及びこれらの異性体、遊離型テアフラビン、テアフラビンモノガレートA、テアフラビンモノガレートB並びにテアフラビンジガレートからなる群から選んだ化合物を少なくとも1種含む、請求項1記載の抗癌剤耐性抑制剤。

【請求項3】 茶の水又は有機溶媒抽出物を有効成分とし、薬剤上許容される担体を含むことを特徴とする抗癌剤耐性抑制剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ポリフェノール化合物（特に茶ポリフェノール）又は茶抽出物を有効成分として含有する抗癌剤耐性抑制剤に関する。本発明の抗癌剤耐性抑制剤は、特に癌の化学療法分野で用いることができる。

##### 【0002】

【従来の技術】過去30年間、癌の化学療法は新しい抗癌剤を見出すことにより進歩してきた。抗癌剤の併用療法が確立するのにしたがって、ウィルムス腫瘍や白血病などの小児癌、婦人の絨毛癌などに対しては有効な治療法が見出され、これらは治癒可能な癌となっている。パーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病、ホジキン病などの患者も、かなりの高い割合で社会生活に復帰することができるようになった。このように化学療法に期待が寄せられている一方で、化学療法剤に殆ど反応しない肺癌や大腸癌などの固型癌も依然として存在する。更に、化学療法剤に反応する前記の癌においても、やがて抗癌剤が効かなくなる耐性化も問題となっている。1988年のアメリカの統計によれば、1年間に診断された癌の49%が化学療法に最初から抵抗性を示す内因性耐性であり、47%が当初化学療法が有効で、腫瘍がいったん消退した後に再発した獲得性耐性とされている。癌による死亡全体の90%以上は化学療法の無効に関係しており、その内訳の61%が内因性耐性に、33%が獲得性耐性によると推計されている。これらの事実から、癌に対する化学療法の効果を妨げる最も重要な問題の一つは細胞毒性薬剤に対する耐性であることがわかる。抗癌剤に対する耐性としては、作用点や構造にあまり共通点が認められない各種の抗癌剤に対して同時に耐性を示す性質、即ち多剤耐性が知られている。この多剤耐性を担う遺伝子はヒト培養細胞から既に単離されており、MDR1 (multidrug-resistance) 遺伝子と命名されている。この多剤耐性遺伝子MDR1がコードしているヒト膜タンパク質(P-糖タンパク質)はアミノ酸1,280個からなるポリペプチドであり、エ

ネルギーに依存して抗癌剤を細胞外に排出するポンプとして働いている。P-糖タンパク質は、多くの天然物由来の細胞毒性薬剤、例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、アクチノマイシジンD、グラミシジン、アドリマイシン、コルヒチン、エトポシド(VP-16)及びテニポシド(VM-26)に対する耐性にも関係している。この多剤耐性を克服するために、シクロスポリンやCa<sup>2+</sup>拮抗薬であるベラパミールなどの薬剤を用い、P-糖タンパク質による細胞内薬物の排出を阻害することにより、耐性を減少させるという試みがなされている。

##### 【0003】

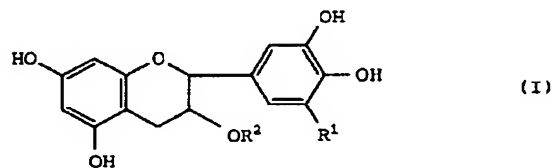
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、シクロスポリンやCa<sup>2+</sup>拮抗薬は副作用が多い。即ち、シクロスポリンには免疫抑制作用があり、腎毒性があらわれる場合もあり、危険である。一方、Ca<sup>2+</sup>拮抗薬は血管拡張作用が強いので、降圧に伴って交感神経系の活性が高まり、頭痛、動悸又は顔面紅潮などの副作用が観察され易く、下肢の浮腫をきたすこともしばしばある。従って、ベラパミールなどのCa<sup>2+</sup>拮抗薬の投与は、低血圧などによりショックを誘発することがあるので危険である。本発明者は、抗癌剤耐性の発現を制御することのでき、かつ長期の連用に於て安全性の高い物質について探索した結果、意外にも、一群のポリフェノール化合物には、優れた抗癌剤耐性の発現や誘導を抑える作用があることを見出した。本発明はこうした知見に基づくものである。

##### 【0004】

【課題を解決するための手段】従って、本発明は、炭素数が10～50で、水酸基の数が5～20のポリフェノール化合物を含むことを特徴とする抗癌剤耐性抑制剤に関する。また、本発明は、茶の水又は有機溶媒抽出物を含むことを特徴とする抗癌剤耐性抑制剤にも関する。

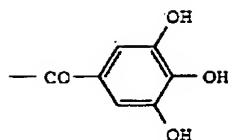
【0005】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の抗癌剤耐性抑制剤において有効成分として用いるポリフェノール化合物は、炭素数が10～50で、水酸基の数が5～20の化合物である。好ましいポリフェノール化合物は、ジ-又はトリ-ヒドロキシクロマン環を有し、例えば、一般式(1)：

##### 【化1】



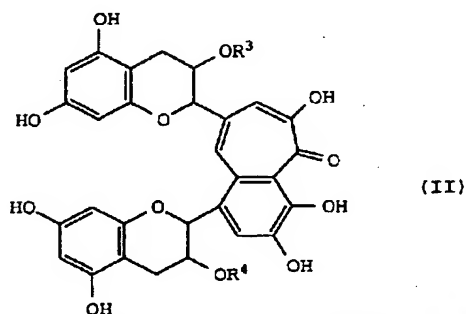
(式中、R<sup>1</sup> は水素原子又はヒドロキシル基であり、R<sup>2</sup> は水素原子又は式

##### 【化2】



で表される3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である) で表される化合物及びその異性体を挙げることができる。更に、一般式 (II) :

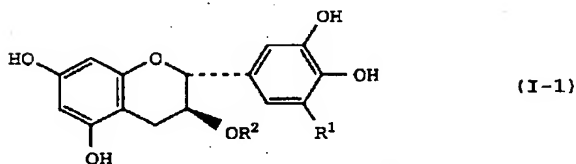
【化3】



(式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同じか又は異なり、水素原子又は3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である) で表される化合物及びその異性体も好ましい化合物として挙げることができる。なお、本発明では、純粋な立体異性体又はそれらの混合物を用いることができる。

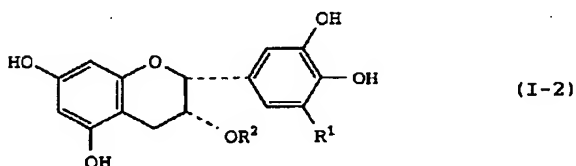
【0006】前記一般式 (I) で表されるポリフェノール化合物の内、特に好ましい化合物として、一般式 (I-1) :

【化4】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前記と同じ意味である) で表される化合物、又は一般式 (I-2) :

【化5】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前記と同じ意味である) で表される化合物を挙げることができる。

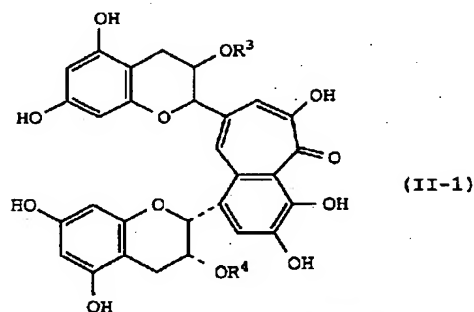
【0007】前記一般式 (I-1) において、 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子である化合物は、(+) カテキンであり； $R^1$  がヒドロキシル基であり、 $R^2$  が水素原子である化合物は、(+) ガロカテキンであり； $R^1$  が水素原

子であり、 $R^2$  が3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である化合物は、(+) カテキンガレートであり； $R^1$  がヒドロキシル基であり、 $R^2$  が3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である化合物は、(+) ガロカテキンガレートである。

【0008】また、前記一般式 (I-2) において、 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子である化合物は、(-) エピカテキンであり； $R^1$  がヒドロキシル基であり、 $R^2$  が水素原子である化合物は、(-) エピガロカテキンであり； $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  が3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である化合物は、(-) エピカテキンガレートであり； $R^1$  がヒドロキシル基であり、 $R^2$  が3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である化合物は、(-) エピガロカテキンガレートである。

【0009】また、前記一般式 (II) で表されるポリフェノール化合物の内、特に好ましい化合物として、一般式 (II-1) :

【化6】



(式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ意味である) で表される化合物を挙げることができる。

【0010】前記一般式 (II-1) において、 $R^3$  及び  $R^4$  が水素原子である化合物は、遊離型テアフラビンであり； $R^3$  が3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基であり、 $R^4$  が水素原子である化合物は、テアフラビンモノガレートAであり； $R^3$  が水素原子であり、 $R^4$  が3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である化合物は、テアフラビンモノガレートBであり； $R^3$  及び  $R^4$  が3, 4, 5-トリヒドロキシフェニルカルボニル基である化合物は、テアフラビンジガレートである。

【0011】前記一般式 (I) 及び一般式 (II) で表される化合物は、市販品を用いるか、あるいは合成するか又は天然物から抽出して精製することによって入手することができる。前記一般式 (I) 及び一般式 (II) で表される化合物は、主に茶ポリフェノール類として知られており、天然物から抽出して精製する場合には、限定するものではないが、茶から抽出することが好ましい。

【0012】本発明による抗癌剤耐性抑制剤は、茶の水抽出物又は有機溶媒抽出物を有効成分として含んでなる

こともできる。本明細書において「茶」とは、茶 (*Camellia sinensis*, (L) O. Kuntze) の全草若しくはその一部分、例えば葉、木部、根、実等の生若しくは乾燥物のそのまま若しくは部分発酵物又は完全発酵物を意味し、それらの部分を単独であるいは任意に組み合わせて使用することができる。抽出原料として茶葉を用いる場合、各種形態のものがあり、たとえば茶生葉から仕上げ茶（乾燥茶）まで、通常の製茶工程のいずれの段階のものでもよく、かつ発酵の程度に関係なく、紅茶などの発酵茶、ウーロン茶などの半発酵茶、緑茶などの不発酵茶のいずれをも使用することができる。

【0013】本発明による抗癌剤耐性抑制剤の有効成分である茶抽出物は、前記の茶ポリフェノール類を含有していればよく、従って、茶の粗抽出物であることができる。この茶粗抽出物を得るためには、茶を温水（好ましくは熱湯）によって抽出するか、又は有機溶媒を用いて抽出することができる。有機溶媒としては、メチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール等の低級アルコール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等の低級エステル、アセトン、メチルイソブチルケトン、等を用いることができ、これらの有機溶媒を単独又は適宜組み合わせ、更には無水又は好ましくは含水状態で用いることができる。

【0014】水抽出及び有機溶媒抽出の方法としては、通常の生薬抽出に用いられる方法を用いることができ、例えば（乾燥）茶葉1重量部に対し水又は有機溶媒5～20重量部を用いて攪拌しながらその沸点以下の温度で加熱還流することが望ましい。抽出工程は、通常は5分～7日間、好ましくは10分～24時間実施し、必要に応じて攪拌等の補助的手段を加えることにより抽出時間を短縮することができる。水又は有機溶媒抽出液は、濾過あるいは遠心分離等の適当な方法により不溶物と分離することができる。常法による熱水抽出物や有機溶媒抽出物の他、これら抽出液を各種有機溶媒や吸着剤等により更に処理した生成物も、本発明の茶抽出物に含まれる。これら抽出物は、必要により濃縮や乾燥して粉末化したり、さらには冷水より結晶化して精製することができる。こうして得られた茶抽出物は、茶（特に茶葉）に含まれるポリフェノール化合物、すなわち、茶ポリフェノール類、例えば、茶カテキン類（カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、カテキンガレート、エピカテキンガレート、エピガロカテキンガレート、ガロカテキンガレート）や茶テアフラビン類（遊離型テアフラビン、テアフラビンモノガレートA、テアフラビンモノガレートB、テアフラビンジガレート）を混合物として含み、同時に原料茶に由来する不純物を含んでいる。

【0015】本発明による抗癌剤耐性抑制剤は、前記の

ポリフェノール化合物又は茶抽出物を、そのまま、或いは好ましくは製剤学的に許容することのできる通常の担体と共に投与することができる。投与剤型としては、特に限定がなく、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エキス剤、丸剤等の経口剤、注射剤、外用液剤、軟膏剤、坐剤などの非経口剤を挙げることができる。これら経口剤は、例えば、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、澱粉、コーンスターチ、白糖、乳糖、ぶどう糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ケイ酸マグネシウム、無水ケイ酸などの賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、希釈剤、保存剤、着色剤、香料等を用いて常法に従って製造することができる。例えばカテキン1w/w%と乳糖99w/w%を混合して充填したカプセル剤などである。本発明の抗癌剤耐性抑制剤は、ポリフェノール化合物を0.01～99重量%、好ましくは0.1～80重量%の量で含有する。また、茶抽出物を有効成分として含む抗癌剤耐性抑制剤は、その中に含まれるポリフェノール化合物が前記の量範囲になるように適宜調整して、調製することができる。なお、茶抽出物を有効成分として含む抗癌剤耐性抑制剤を、経口投与用製剤とする場合には、製剤学的に許容することのできる担体を用いて、製剤化することが好ましい。

【0016】本発明の抗癌剤耐性抑制剤を用いる場合の投与量は、癌の種類、患者の症状の程度などにより異なり、特に制限はないが、茶ポリフェノール量として通常成人1人当り1mg～10g程度を1日1～4回程度にわけて、経口的に又は非経口的に投与する。本発明で有効成分として用いる茶抽出物は勿論、前記のポリフェノール化合物も、人間の食生活に古くから定着した茶に由来する成分であるので、安全性の高いことが歴史的経験から既に実証されており、安全性の点において非常に優れたものである。本発明で用いるポリフェノール化合物に毒性は特に認められなかった。

【0017】

【作用】本発明の抗癌剤耐性抑制剤において有効成分として用いるポリフェノール化合物は、多剤耐性の発現を阻害し、抑制することができる。従って、本発明の抗癌剤耐性抑制剤は、抗癌剤が本来的に有する抗癌作用を維持あるいは増強することができる。また、前記のポリフェノール化合物は、従来から多剤耐性抑制剤に用いられてきたシクロスポリンやCa<sup>2+</sup>拮抗薬のような毒性がない。

【0018】

【実施例】以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

## 実施例

### (1) 細胞数-吸光度曲線の測定

アドリマイシン耐性P388細胞（以下、P388/ADMと称する）の継代細胞を遠心分離して回収し、洗浄した後、細胞数を計数し、P388培地にて $3 \times 10^7$  cells/mlに調整した。細胞液を段階希釈して、 $1 \times 10^2$  cells/ml、 $3 \times 10^2$  cells/ml、 $1 \times 10^3$  cells/ml、 $3 \times 10^3$  cells/ml、 $1 \times 10^4$  cells/ml、 $3 \times 10^4$  cells/ml、 $1 \times 10^5$  cells/ml、 $3 \times 10^5$  cells/ml、 $1 \times 10^6$  cells/ml、 $3 \times 10^6$  cells/mlに調整し、96ウェルプレートの各ウェルに100 $\mu$ lずつ注入した。直ちにMTTアッセイを行ない、細胞数-吸光度曲線を求めた。すなわち、各ウェルにMTT Labeling Reagent (Cell Proliferation Kit I; Boehringer Cat. No. 1465007) を10 $\mu$ lずつ分注し、プレートを軽くたたいて混合させ、37℃にてCO<sub>2</sub> インキュベータ内で4時間培養した。その後、各ウェルに可溶化緩衝液（10% SDS, 0.01N塩酸溶液）を100 $\mu$ lずつ分注し、5~10回ピペッティングして細胞を破碎した。37℃にてCO<sub>2</sub> インキュベータで一晩、静置した。その後、プレートリーダーで参照波長を630nmとして波長570nmの吸光度を測定した。なお、本実施例で用いたP388培地とは、RPMI 1640 (GIBCO; 11875-036) 100mlに対して、加熱不活性化FBS (GIBCO; 16140-02) 10ml、カナマイシン硫酸塩（明治製菓; 1g/40ml、ハンクス溶液）0.4mlと、2-メルカプトエタノール（10mM 2-メルカプトエタノール; ハンクス溶液内）0.2mlとを加えて調製した培地である。

### 【0019】(2) 薬剤処理

カテキン〔(+)-Catechin; フナコシ Code No. 0925: EXTRASYNTHESIS社製、フランス〕1.45gを滅菌水10mlに溶解した（以下、CA-100・50倍液と称する）。CA-100・50倍液1mlを滅菌水で10mlに希釈した（CA-10・50倍液）。CA-10・50倍液1mlを滅菌水で10mlに希釈した（以下、CA-1・50倍液と称する）。継代培養したP388/ADMを常法によって計数した。その後、25Tフラスコ2個に $1 \times 10^5$  cells/5mlの量でP388培地の細胞をまいた。一つのフラスコには、0.22 $\mu$ mのミリポアフィルターで濾過したCA-1・50倍液0.1mlを添加した（CA-1: カテキン最終濃度0.1mM）。残りの1個のフラスコは、コントロールとしてカテキンの処理を行わなかった。2個のフラスコとも、37℃にてCO<sub>2</sub> インキュベータで2日間培養した。

### 【0020】(3) IC<sub>50</sub>測定

前項(2)で薬剤処理をした細胞（CA-1処理）及びコントロール細胞を遠心分離して回収し、常法によって細胞数を計数した。細胞をハンクス溶液で3回洗浄した後、それぞれのサンプルについてP388培地細胞液（ $1 \times 10^5$  cells/ml）を調製した。96ウェルマイクロプレートのウェルに薬剤処理をした細胞、又はコントロール細胞を100 $\mu$ l/ウェル（= $10^4$  cells/ウェル）ずつ移植した。ADM（アドリマイシン; Doxorubicin-HCl; SIGMA, Code No. D-4035）の200nM、600nM、2 $\mu$ M、6 $\mu$ M、20 $\mu$ M、60 $\mu$ M、200 $\mu$ M、600 $\mu$ Mの生理食塩水溶液を各々2ml調製した。細胞培養液に対して各濃度に調製したADM溶液を各1/20容量加え〔添加量5 $\mu$ l/100 $\mu$ l培地〕、37℃にてCO<sub>2</sub> インキュベータで2日間培養した。その後、各ウェルにMTT Labeling Reagent (Cell Proliferation Kit I; Boehringer Cat. No. 1465007) を10 $\mu$ lずつ分注し、プレートを軽くたたいて混合させ、37℃にてCO<sub>2</sub> インキュベータで4時間培養した。その後、各ウェルに可溶化緩衝液（10% SDS 0.01N塩酸溶液）を100 $\mu$ lずつ分注し、5~10回ピペッティングして細胞を破碎した。さらに、37℃にてCO<sub>2</sub> インキュベータで一晩、静置した。その後、プレートリーダーで参照波長を630nmとして波長570nmの吸光度を測定した。

【0021】これより、各細胞数をコントロール（カテキン処理なし）のADMを加えていない条件下の細胞数で割ることにより相対細胞数を算出した。各アドリマイシン濃度での相対細胞数をグラフ上にプロットし、相対細胞数が0.5（50%）となるアドリマイシン濃度をIC<sub>50</sub>として求めた。結果を図1に示す。図1において、コントロール実験の結果を●により、カテキン処理細胞の結果を■によって示す。コントロール実験におけるADMに対するIC<sub>50</sub>が1953nMだったのに対して、カテキン処理実験のIC<sub>50</sub>が1151nMと41.1%低下している。このことはP388/ADMのADMに対する耐性がカテキン処理により抑制されたことを示している。このことは、ADMに耐性を獲得した癌細胞に対し、カテキンを併用して投与することにより、ADMの有効性を回復せしめることができることを示している。

### 【0022】

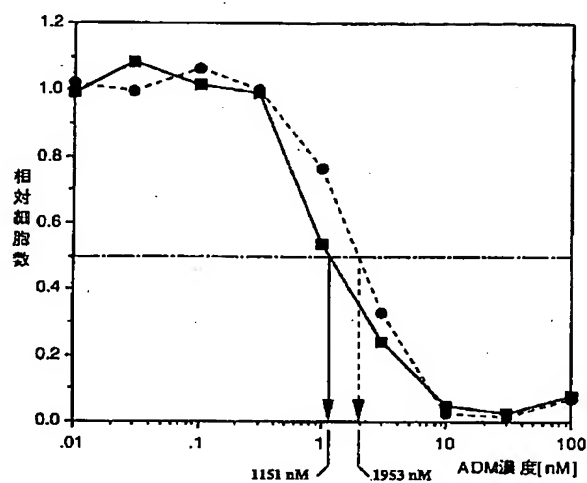
【発明の効果】本発明において有効成分として用いるポリフェノール化合物又は茶抽出物は、腫瘍細胞に発現する抗癌剤耐性を強力に抑制する。また、本発明において有効成分として用いるポリフェノール化合物及び茶抽出物は、古来より飲用されてきた茶の成分であり、茶は入手が容易で実用上も適切な原料である。日常相当量飲用

されている天然物を主成分とするので、その安全性は高く、人体に対する副作用の心配がなく、従来、多剤耐性の克服に試みられてきたシクロスポリンや $Ca^{2+}$ 拮抗剤に見られた毒性はない。従って、本発明は新規で有効な抗癌剤耐性抑制剤を安価に、かつ大量に供給するものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明によりポリフェノール化合物で処理した細胞と、ポリフェノール化合物で処理していない細胞とに関し、アドリアマイシン耐性抑制を比較した結果を示すグラフである。

【図1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**